

**U. PORTO**

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2017/2018

Ana Catarina Moreira dos Santos Andrade  
Eficácia clínica da antibioterapia  
na prostatite crónica por microrganismos  
resistentes aos antibióticos de primeira linha

março, 2018

FMUP

Ana Catarina Moreira dos Santos Andrade  
Eficácia clínica da antibioterapia  
na prostatite crónica por microrganismos  
resistentes aos antibióticos de primeira linha

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Urologia**

**Tipologia: Dissertação**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**  
**Professor Doutor Paulo Dinis dos Santos de Oliveira**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**  
**Acta Urológica Portuguesa**

março, 2018

Eu, Ana Catarina Moreira dos Santos Andrade, abaixo assinado, nº mecanográfico 201200095, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Catarina Moreira dos Santos Andrade

NOME

Ana Catarina Moreira dos Santos Andrade

NÚMERO DE ESTUDANTE

201200095

E-MAIL

andrade.anacatarina@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Urologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Eficácia clínica da antibioterapia na prostatite crónica por microrganismos resistentes aos antibióticos de primeira linha

ORIENTADOR

Professor Doutor Paulo Dinis dos Santos de Oliveira

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Catarina Moreira dos Santos Andrade

# **Eficácia clínica da antibioterapia na prostatite crónica por microrganismos resistentes aos antibióticos de primeira linha**

*Clinical efficacy of antibiotherapy in chronic prostatitis by microorganisms resistant to first-line antibiotics*

## **Autores:**

Ana Catarina Andrade<sup>1</sup>

Luís Pacheco Figueiredo<sup>2,3</sup>

Paulo Dinis<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Urologia, Hospital de São João, Porto, Portugal

<sup>3</sup> Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal

## **Autor correspondente:**

Ana Catarina Moreira dos Santos Andrade

Rua do Trago, nº134

4560-112 Fonte Arcada Penafiel

e-mail: andrade.anacatarina@gmail.com

## **Resumo:**

**Introdução:** A prostatite crónica bacteriana corresponde a 5-10% dos casos de prostatite crónica, sendo responsável por um declínio significativo na qualidade de vida destes doentes. A abordagem terapêutica atual da prostatite crónica bacteriana baseia-se em antibioterapia de longa duração com fluoroquinolonas. Contudo, muitos destes casos recidivam com resistência e requerem antibioterapia, por vezes por via parentérica, em regime de internamento. Este trabalho apresenta uma revisão da literatura relativa à eficácia de alguns antibióticos, por via oral, no tratamento da prostatite crónica bacteriana por microrganismos resistentes aos antibióticos de primeira linha.

**Materiais e métodos:** Revisão sistemática, seguindo a metodologia PICO, através da PubMed, utilizando como palavras-chave: “prostatitis”, “nitrofurantoin”, “macrolides”, “fosfomycin”, “amoxicillin”, “cephalosporins”, “tetracycline” e “doxycycline”.

**Resultados:** Foram incluídos 15 estudos que avaliaram a eficácia clínica (cura clínica) e/ou microbiológica (erradicação bacteriana) em homens com prostatite crónica bacteriana por diversos agentes etiológicos tratados com fosfomicina, amoxicilina, macrólidos ou tetraciclina.

**Discussão:** Em duas séries de casos publicadas, a fosfomicina e a combinação amoxicilina-ácido clavulânico apresentaram eficácia parcial na prostatite crónica bacteriana por Enterobacteriaceas multirresistentes. A combinação fluoroquinolona-macrólido revelou-se também muito eficaz na prostatite por agentes etiológicos tradicionais. A maioria da investigação sobre o papel dos macrólidos e tetraciclina na prostatite crónica bacteriana está direcionada para agentes atípicos intracelulares, sendo de primeira escolha nesta etiologia.

Conclusão: Dada a necessidade de novas alternativas para o tratamento da prostatite crônica bacteriana resistente, são precisos mais estudos nesta área.

**Palavras-chave:** prostatite crônica, antibioterapia, resistência bacteriana

### **Abstract:**

Introduction: Chronic bacterial prostatitis accounts for 5-10% of all prostatitis cases, inducing a significant decline in the quality of life of patients. The current therapeutic approach of chronic bacterial prostatitis is based on long-term antibacterial therapy with fluoroquinolones. However, many cases relapse with gained antibiotic resistance, requiring another treatment cycle, sometimes intravenous in inpatient care setting. This paper presents a review of the literature on the efficacy of oral antibiotics in the treatment of chronic bacterial prostatitis by microorganisms resistant to first-line antibiotics.

Materials and methods: Systematic review according to PICO methodology of the literature published in PubMed, using the keywords: "prostatitis", "nitrofurantoin", "macrolides", "fosfomicin", "amoxicillin", "cephalosporins", "tetracycline" and "doxycycline".

Results: 15 studies were included, which analyzed the clinical (clinical cure) and/or microbiological efficacy (bacterial eradication) in men with chronic bacterial prostatitis caused by various etiological agents treated with fosfomicin, amoxicillin, macrolides or tetracyclines.

Discussion: In two case series, fosfomicin and amoxicillin-clavulanic acid combination showed efficacy in chronic bacterial prostatitis by multidrug-resistant

Enterobacteriaceae, hence they may be a therapeutic alternative. A fluoroquinolone-macrolide combination was also effective in chronic bacterial prostatitis caused by habitual bacterial agents. Good quality studies exist on the role of macrolides and tetracyclines in chronic bacterial prostatitis caused by intracellular atypical agents, where they present as first choice.

Conclusion: The need for new alternatives in the treatment of resistant chronic bacterial prostatitis and the paucity of available information, warrant further research in this area.

**Keywords:** chronic prostatitis, antibiotic treatment, antibiotic resistance

### **Considerações éticas:**

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.



## INTRODUÇÃO

---

As patologias inflamatórias prostáticas são uma das situações clínicas com maior impacto na atualidade, assistindo-se a um aumento do número de casos nos homens entre os 20 e 40 anos, com consequentes impacto na qualidade de vida dos doentes e implicações financeiras para o sistema de saúde.<sup>1</sup>

A prevalência de sintomas sugestivos de prostatite foi comparada em cinco estudos, que incluíram 10 617 participantes. Destes, 873 participantes tinham critérios de prostatite, o que corresponde a uma prevalência de 8,2%.<sup>2</sup>

O termo prostatite inclui doenças infecciosas (prostatite bacteriana aguda e crónica), a síndrome de dor pélvica crónica e, ainda, inflamação assintomática da próstata. De acordo com o sistema de classificação de prostatite do *National Institutes of Health (NIH)*, internacionalmente aceite, a prostatite crónica bacteriana (categoria II) é uma infeção bacteriana persistente da próstata, causando infeção recorrente pelo mesmo agente etiológico. Durante os períodos assintomáticos entre infeções, o microrganismo permanece identificável nas secreções prostáticas.<sup>3</sup>

Apesar da prevalência elevada de prostatite, a prostatite crónica bacteriana representa apenas 5 a 10% de todos os casos.<sup>4</sup>

As bactérias Gram negativas entéricas aeróbias pertencentes à família *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Proteus mirabilis*) são reconhecidas como os principais agentes etiológicos da prostatite crónica bacteriana. Adicionalmente, também a espécie *Pseudomonas aeruginosa* e o género *Enterococcus* estão reconhecidamente associados. Ao longo dos anos, outros microrganismos, nomeadamente os géneros *Staphylococcus*,

*Streptococcus* e *Corynebacterium* e as bactérias intracelulares *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, foram implicados na inflamação prostática, mas o seu papel ainda é questionado.<sup>5</sup>

A abordagem terapêutica atual da prostatite crônica bacteriana baseia-se em antibioterapia de longa duração. De acordo com as *guidelines* da Associação Europeia de Urologia, as fluoroquinolonas são consideradas os fármacos de eleição para o tratamento desta patologia devido às suas propriedades farmacocinéticas favoráveis, bom perfil de segurança e espectro de ação alargado. A duração da antibioterapia deve ser de 4 a 6 semanas, sendo que são necessárias doses elevadas e a terapêutica oral é preferível.<sup>5, 6</sup>

No passado, o trimetopim, combinado ou não com sulfametoxazol, foi o antibiótico mais prescrito no tratamento da prostatite crônica bacteriana. Atualmente, devido às baixas taxas de erradicação bacteriana atingidas, este fármaco é indicado apenas como segunda escolha em caso de resistência ou intolerância às fluoroquinolonas.<sup>7</sup>

Contudo, muitos casos são subtratados e um número significativo recidiva. As razões que explicam este insucesso terapêutico são ainda pouco conhecidas, mas incluem, provavelmente, uma conjugação de fatores relacionados com o doente/hospedeiro, o agente etiológico e o tratamento instituído. De facto, uma combinação de erradicação bacteriana incompleta, duração do tratamento inadequada e, ainda, alterações dos padrões de resistência das bactérias responsáveis, tem sido proposta como explicação para o maior risco de recorrência da prostatite crônica bacteriana.<sup>8</sup> Em consequência, verificou-se um aumento de internamentos por prostatite crônica bacteriana resistente, para antibioterapia por via parentérica com, por exemplo,

carbapenemos, tigeciclina ou piperacilina-tazobactam, o que condiciona um aumento ainda maior dos custos.<sup>9, 10</sup>

Assim, este trabalho pretende ser uma revisão da literatura sobre a eficácia de antibióticos testados, por via oral, no tratamento da prostatite crónica por microrganismos resistentes aos antibióticos de primeira linha.

## MÉTODOS

---

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica sistemática da literatura através de ferramentas eletrônicas de pesquisa da base de dados PubMed, tendo-se utilizado as seguintes palavras-chave: “prostatitis”, “nitrofurantoin”, “macrolides”, “fosfomycin”, “amoxicillin”, “cephalosporins”, “tetracycline” e “doxycycline”. Adicionalmente, foi feita uma pesquisa manual nas referências bibliográficas dos artigos encontrados.

Formulámos uma questão usando a metodologia PICO (*population, intervention, comparison, outcome*) que definiu os critérios de seleção e inclusão dos estudos (Tabela 1). Considerámos elegíveis publicações escritas na língua inglesa ou portuguesa. Foram preferencialmente incluídos estudos comparativos randomizados, mas na sua ausência foram também considerados estudos com menor robustez metodológica, tais como estudos de séries de casos e casos clínicos.

Todos os resumos das publicações identificadas foram lidos por dois dos autores, tendo sido selecionados os estudos que cumpriram os critérios de elegibilidade descritos.

Foram consultadas as “*Guidelines de Infecções Urológicas*” da Associação Europeia de Urologia de 2015 e 2017, publicações sobre a farmacocinética da penetração antimicrobiana no tecido prostático e estudos epidemiológicos das resistências ao tratamento atual da prostatite.

## RESULTADOS

---

Da estratégia de pesquisa e seleção de estudos resultaram inicialmente 159 publicações que foram avaliadas para elegibilidade para este trabalho, tendo sido incluídas 15, dos quais 6 estudos comparativos randomizados, 3 séries de casos prospectivos, 3 séries de casos retrospectivos, 1 estudo de coorte retrospectivo e 2 *case reports* (Fig. 1), cujas principais características estão resumidas na Tabela 2.

As publicações encontradas não foram suficientes para prosseguir com metanálise de resultados dada a sua escassez e heterogeneidade.

## DISCUSSÃO

---

Tem-se assistido, no presente, a um aumento global da resistência às fluoroquinolonas pelos agentes etiológicos da prostatite, o que constitui um novo desafio clínico no tratamento da prostatite crónica bacteriana. Com efeito, Cai *et al*, ao analisarem os padrões de resistência de microrganismos isolados na prostatite crónica bacteriana, num período de 10 anos, demonstraram uma diminuição da suscetibilidade bacteriana à ciprofloxacina quer dos agentes Gram positivos quer Gram negativos.<sup>4</sup>

Um outro estudo comparou os perfis de resistência dos microrganismos no primeiro episódio diagnosticado de prostatite crónica bacteriana, com os verificados nos episódios recidivantes, constatando um aumento da resistência às fluoroquinolonas pela *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Enterococcus faecalis* aquando das recidivas.<sup>8</sup>

Assim, a elevada utilização das fluoroquinolonas, na prática clínica, propiciou um aumento das taxas de resistência a esta classe de antibióticos, pelo que a sua eficácia no tratamento empírico da prostatite crónica bacteriana é cada vez menor.

De entre os mecanismos que explicam este fenómeno estão a emergência de espécies de Enterobacteriaceas produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (*extended-spectrum beta-lactamases* - ESBL) e a formação de biofilmes dentro da glândula prostática por algumas estirpes bacterianas.<sup>11, 12</sup>

Deste modo, surge a necessidade de se encontrarem outros antibióticos com propriedades farmacocinéticas favoráveis que lhes permitam atingir níveis apropriados nos ductos prostáticos que são o local da infeção.

Os vasos capilares prostáticos não têm poros. Tão pouco há evidência de mecanismos de transporte ativo para os antibióticos, pelo que, atualmente, supõe-se que a penetração dos fármacos ocorra por um mecanismo de transporte passivo, com difusão e concentração.<sup>13</sup> Apenas fármacos lipossolúveis, não ligados a proteínas, com tamanho molecular pequeno, com baixo grau de ionização e altas concentrações plasmáticas conseguem atingir níveis adequados no tecido prostático.<sup>14</sup> A este propósito, as fluoroquinolonas são moléculas muito lipossolúveis e anfotéricas, cujo ponto isoelétrico é próximo do pH plasmático, propriedades farmacocinéticas ideais para atingir elevada concentração nas secreções prostáticas.<sup>13</sup>

## **Fosfomicina**

A fosfomicina, utilizada há décadas, tem um espectro de ação largo, incluindo grande atividade contra os agentes etiológicos mais comuns na prostatite crónica bacteriana (sensibilidade 95,2%)<sup>15</sup>, bem como atividade contra as *multidrugresistant Enterobacteriaceae* (MDRE), nomeadamente as Enterobacteriaceas produtoras de ESBL, uma enzima responsável pela emergência de resistências destes microrganismos aos antibióticos mais usados.

No passado, dois estudos avaliaram a penetração prostática da fosfomicina. Gardiner *et al* detetaram concentrações de fosfomicina  $\geq 4 \mu\text{g/g}$  no tecido prostático não inflamado (concentração média  $6,5 \pm 4,9 \mu\text{g/g}$ ), após uma dose oral única de 3 g, em 70% dos indivíduos submetidos a ressecção transuretral da próstata. Outro estudo prévio similar já tinha detetado uma concentração prostática média de  $68,6 \pm 28,3 \mu\text{g/g}$ , após uma dose intravenosa

única de 4 g de fosfomicina. É possível que concentrações ainda maiores sejam atingidas no tecido prostático infetado devido ao aumento da vasculatura e da permeabilidade vascular no contexto da inflamação.<sup>16</sup> Portanto, estes dois estudos sugerem que a fosfomicina atinge concentrações intraprostáticas suficientes para atuar nos agentes patogénicos clinicamente relevantes, quer seja administrada por via intravenosa, quer por via oral.

Um estudo retrospectivo<sup>17</sup> avaliou a eficácia da fosfomicina como antibiótico alternativo nos doentes com prostatite crónica bacteriana, em que a antibioterapia prolongada de primeira linha falhou. Os 15 doentes incluídos neste estudo foram tratados com uma dose de 3 g de fosfomicina a cada 48 a 72 horas durante 6 semanas, sendo que 7/15 doentes (47%) obtiveram cura clínica. A erradicação microbiológica, ao fim de 6 meses, foi conseguida em 8/15 doentes (53%), tendo os 7 restantes mostrado recidiva clínica (6 participantes) ou infeção persistente (1 participante). Apenas um doente com falência microbiológica desenvolveu resistência à fosfomicina. Os autores confirmaram a dificuldade bem reconhecida em tratar os casos refratários à antibioterapia de primeira linha. Como explicações para a falência terapêutica da fosfomicina em metade dos participantes, apontaram a possibilidade de algumas bactérias exigirem uma concentração inibitória mínima (CIM) superior às concentrações intraprostáticas atingidas pela fosfomicina oral (4 µg/g). Outro fator que devia ser considerado é a atividade antibacteriana da fosfomicina, que é maior em ambiente ácido, pelo que o pH prostático alto na inflamação prostática pode diminuir a atividade do fármaco. Por fim, em 4 dos 7 doentes com falência microbiológica, foram detetadas calcificações prostáticas, as quais propiciam o desenvolvimento de biofilmes onde a erradicação bacteriana é difícil. Interessantemente, verificou-se



que, dos casos de prostatite crônica bacteriana causada por MDRE (5 doentes), 80% atingiram a cura clínica e erradicação microbiológica sustentadas. Adicionalmente, Grayson *et al* reportaram o tratamento bem-sucedido de dois casos de prostatite por MDRE com fosfomicina oral, 3 g/dia, durante 12 a 16 semanas.<sup>18</sup>

Considerando estes resultados, a fosfomicina, por via oral, pode ser considerada como tratamento alternativo da prostatite crônica bacteriana nos doentes com infecção por bactérias MDRE, outras resistências ou efeitos laterais com fármacos de primeira linha.

São necessários estudos adicionais para se estabelecer a dose ótima e a duração do tratamento para estes casos.

## **Amoxicilina**

As aminopenicilinas, ampicilina e amoxicilina, são ativas contra *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*, mas virtualmente inativas contra outras Enterobacteriáceas e totalmente inativas contra o género *Pseudomonas*. A combinação com um inibidor das beta-lactamases potencia a sua atividade contra os agentes Gram negativos, pelo que a combinação amoxicilina e ácido clavulânico pode ser eficaz contra alguns microrganismos produtores de ESBL emergentes, que têm contribuído para as resistências.<sup>19</sup>

Considerando a aplicabilidade da amoxicilina-ácido clavulânico como alternativa terapêutica na prostatite crônica bacteriana resistente, realizaram-se estudos para avaliar as concentrações prostáticas que este antibiótico atinge. Contudo, os resultados obtidos foram divergentes: Juricic *et al* reportaram concentrações de 26,4 µg/mL e 0,6 µg/mL, respetivamente 15 e 20 minutos após

a administração oral de uma dose única, em 10 pacientes submetidos a cirurgia prostática; Por outro lado, Scaglione *et al* detetaram, em 31 doentes, concentrações muito inferiores, nomeadamente 0,77 µg/mL e 0,15 µg/mL, respetivamente, o que tornaria a combinação amoxicilina-ácido clavulânico uma opção menos promissora na prostatite crónica bacteriana.<sup>20</sup>

Um estudo realizado por Beytur *et al*, avaliou a resposta terapêutica à amoxicilina-ácido clavulânico em 46 pacientes com infeções do trato urinário causadas por microrganismos ESBL positivos, dos quais 10 tinham prostatite. Após o tratamento, 8 dos doentes com prostatite apresentaram resolução completa dos sintomas (cura clínica) e ausência de crescimento bacteriano nos exames culturais de urina. Assim, os resultados nesta pequena amostragem favorecem o uso de amoxicilina-ácido clavulânico, como opção terapêutica na prostatite a microrganismos produtores de ESBL.<sup>21</sup>

## **Macrólidos**

Vários estudos que avaliaram a farmacocinética dos macrólidos na próstata demonstraram que esta classe de antibióticos penetra bem no tecido e fluido prostáticos. Por exemplo, Foulds *et al* detetaram concentrações médias de 2,54 µg/mL de azitromicina no tecido prostático de homens submetidos a prostatectomia transuretral, 14 horas após a administração oral de 500 mg. Estas concentrações foram mais de 20 vezes superiores às concentrações plasmáticas de azitromicina.<sup>22</sup> Também num estudo realizado por Giannopoulos *et al*, os níveis prostáticos de claritromicina atingiram um pico médio de 3,22 µg/g e 3,08 µg/g de tecido, respetivamente, no centro e na periferia do adenoma prostático, 5 e 7 horas após a administração de 750 mg de claritromicina.<sup>23</sup>

Para além de uma excelente capacidade de penetração na próstata, os macrólidos apresentam outras propriedades distintivas, nomeadamente acumulação intracelular elevada nos fagócitos, inibição da formação de biofilmes e atividade imunomoduladora. Deste modo, esta combinação única de fatores sugere que possam ser particularmente efetivos e vantajosos no tratamento de infeções crónicas da glândula prostática.

De facto, nos últimos anos surgiram vários estudos clínicos randomizados que investigaram o papel dos macrólidos na prostatite crónica bacteriana causada, sobretudo, pela *Chlamydia trachomatis*, bactéria intracelular sobre a qual os macrólidos mostram grande atividade.

Skerk *et al* avaliaram a eficácia da azitromicina no tratamento da prostatite causada pela *Chlamydia trachomatis*. Neste estudo, 46 doentes com prostatite por *Chlamydia trachomatis* foram tratados com 4,5 g de azitromicina, durante 3 semanas (terapêutica “pulse-dosing” – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana). Em 40/46 doentes (86,99%) houve erradicação bacteriana e 30 doentes (65,21%) reportaram ausência de sintomas, 4 a 6 semanas após o final do tratamento.<sup>24</sup> Mais tarde, Skerk *et al* mostraram também que estas eficácias clínica e bacteriológica se mantinham 6 meses após o tratamento com azitromicina.<sup>25</sup> Assim, os autores concluíram que a azitromicina tem uma excelente eficácia no tratamento da prostatite crónica causada pela *Chlamydia trachomatis*.<sup>24, 25</sup>

Um estudo comparativo randomizado, realizado por Skerk *et al*, avaliou a eficácia e tolerabilidade da azitromicina no tratamento da prostatite crónica causada pela *Chlamydia trachomatis*, comparada com a ciprofloxacina. Os autores trataram 89 doentes divididos em dois grupos: um grupo recebeu uma

dose total de 4,5 g de azitromicina, durante 3 semanas (500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana) e ao outro grupo foi administrado 500 mg de ciprofloxacina, 2x/dia, durante 20 dias. Após 4 a 6 semanas, a avaliação bacteriológica detetou taxas de erradicação significativamente maiores no grupo tratado com azitromicina (azitromicina - 80% *versus* ciprofloxacina - 38,64%,  $p=0,0002$ ). Na avaliação clínica, também foram atingidas taxas de cura clínica significativamente maiores nos doentes tratados com azitromicina (azitromicina - 68,9% *versus* ciprofloxacina - 34,1%,  $p=0,0021$ ).<sup>26</sup>

Posteriormente, Skerk *et al*, na tentativa de otimizar a dose de azitromicina a usar, compararam a eficácia de doses totais de 4,5 g ou 6,0 g no tratamento de doentes com prostatite crónica causada pela *Chlamydia trachomatis*, tendo concluído não existirem diferenças estatisticamente significativas entre estas duas dosagens terapêuticas quer nas taxas de erradicação bacteriana (dose 4,5 g - 80,43% *versus* dose 6,0 g - 81,40%,  $p=1$ ), quer nas taxas de cura clínica (dose 4,5 g - 69,57% *versus* dose 6,0 g - 72,09%,  $p=0,97$ ).<sup>27</sup>

Os resultados destes estudos comparativos randomizados sugerem que a azitromicina deve ser o antibiótico de escolha na prostatite crónica bacteriana causada pela *Chlamydia trachomatis*, devendo ser administrada uma dose total de 4,5 g, em “pulsos” semanais de 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, ao longo de 3 semanas. Este é um regime fácil de cumprir que pode ter uma boa adesão terapêutica.<sup>12</sup>

Adicionalmente, Skerk *et al* comparam a eficácia da azitromicina com outro macrólido, a claritromicina, tendo obtido resultados semelhantes entre os dois fármacos para as taxas de erradicação (azitromicina - 80,43% *versus*

80,00% - claritromicina,  $p=0,83$ ) e cura clínica (azitromicina - 69,57% *versus* 71,11% - claritromicina,  $p=0,946$ ).<sup>28</sup>

Um estudo observacional retrospectivo mostrou que a combinação azitromicina e levofloxacina obteve taxas de erradicação da *Chlamydia trachomatis* mais elevadas (94%) do que as obtidas com azitromicina, em monoterapia. Embora de menor robustez estatística, estes dados favorecem um eventual uso combinado.<sup>29</sup>

Para além da azitromicina ser eficaz na prostatite crónica bacteriana pela *Chlamydia trachomatis*, foi reportado por Jiang *et al* o tratamento bem sucedido com azitromicina de um doente com prostatite recidivante causada pela *Escherichia coli* multirresistente à antibioterapia prévia com ceftriaxona, amoxicilina-ácido clavulânico e gentamicina.<sup>30</sup>

Magri *et al*, considerando as evidências de que a falência terapêutica às fluoroquinolonas se deve à formação de biofilmes pelos agentes infecciosos, propuseram um esquema alternativo baseado na coadministração de um agente de primeira linha (ciprofloxacina) com um agente antibacteriano adjuvante capaz de inibir a formação dos biofilmes (azitromicina). Com efeito, o esquema terapêutico baseado na administração de ciprofloxacina (500 mg, 1x/dia) combinada com azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana), durante 6 semanas, utilizado num estudo observacional destes autores, teve bons resultados clínicos e bacteriológicos no tratamento de casos de prostatite crónica bacteriana por diversos agentes etiológicos, com 88 dos 137 doentes (64,2%) a atingir erradicação microbiológica completa no final do tratamento. Posteriormente, 36 doentes que apresentavam persistência e/ou reinfeção bacteriana receberam um segundo ciclo de antibioterapia que resultou em

erradicação microbiológica completa em 27 doentes (75%).<sup>31</sup> Em 2011, estes mesmos autores mostraram que, nesta combinação, a dose diária da fluoroquinolona é mais determinante do que a duração do tratamento, uma vez que o esquema com ciprofloxacina 750 mg, 1x/dia, durante 4 semanas, conseguiu maiores taxas de erradicação bacteriana em relação ao esquema com ciprofloxacina 500 mg, 1x/dia, durante 6 semanas, já utilizado previamente (77,32% versus 62,35%).<sup>32</sup>

Bons resultados clínicos e laboratoriais foram também observados no tratamento da prostatite crónica causada pelo *Ureaplasma urealyticum*, em estudo comparativo randomizado, descrito abaixo.<sup>33</sup>

## **Tetraciclinas**

Relativamente a esta classe de antibióticos, os resultados referentes ao tratamento da prostatite crónica bacteriana são diferentes entre grupos de tetraciclinas. Com efeito, para a tetraciclina, um dos antibióticos mais antigos desta classe, pertencente ao grupo 1, os estudos sobre resistências nos agentes etiológicos envolvidos têm mostrado taxas de suscetibilidades muito baixas a este fármaco, sobretudo para espécies de *Enterococcus*.<sup>4, 34</sup>

A doxiciclina, pertencente ao grupo 2, exibe boa atividade contra bactérias Gram positivas e atividade variável contra bactérias Gram negativas. Não tem atividade sobre *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Proteus*.<sup>19</sup> Na década de 70, em três estudos que mediram os níveis de doxiciclina no tecido prostático humano, após administração oral, as concentrações médias variaram entre 1,56 µg/g e 2,75 µg/g, valores bastante superiores ao nível terapêutico necessário (0,6 µg/g).<sup>35</sup> Por isso, em 1982, Ristuccia *et al* propunham que a doxiciclina deveria ser o fármaco de eleição no tratamento da prostatite crónica, devido à

superioridade farmacocinética, microbiológica e clínica face aos outros antibióticos disponíveis na altura.<sup>36</sup>

Entretanto, com a emergência das fluoroquinolonas, o papel da doxiciclina ficou mais indefinido.

Atualmente, tendo em conta a sua eficácia, a doxiciclina poderia ser uma alternativa terapêutica nos casos de prostatite crónica resistentes. Infelizmente, tem-se investigado pouco o papel da doxiciclina sobre os respetivos agentes etiológicos. Em 2015, foi publicado o caso clínico de um homem diagnosticado com prostatite crónica causada pela *Escherichia coli* produtora de ESBL, tratado com sucesso com uma combinação de fosfomicina (3 g, de 72 em 72 horas) e doxiciclina (100 mg, de 12 em 12 horas). Após 2 semanas de tratamento, os sintomas resolveram e as culturas negativaram. Os autores consideraram que esta combinação pode ter potenciado a atividade antimicrobiana dos fármacos, bem como aumentado a penetração na próstata e calcificações ou biofilmes prostáticos infetados.<sup>37</sup> Estes dados reforçam a necessidade de estudos controlados randomizados sobre a eficácia da doxiciclina e fosfomicina no tratamento da prostatite crónica bacteriana causada pelos agentes tradicionais.

De facto, nos anos mais recentes, a maioria dos estudos focou-se na avaliação da eficácia terapêutica da doxiciclina no tratamento da prostatite crónica bacteriana causada pelos agentes atípicos, uma vez que, tal como a azitromicina, é um dos fármacos mais prescritos para o tratamento de infeções pela *Chlamydia trachomatis*. Por exemplo, Skerk *et al* compararam a eficácia da doxiciclina e azitromicina no tratamento da prostatite crónica causada pela *Chlamydia trachomatis*. Neste estudo comparativo randomizado, 125 doentes foram divididos em dois grupos tendo um grupo recebido uma dose total 4,0 g

de azitromicina (1000 mg, 1x/semana, durante 4 semanas) e o outro grupo doxíciclina (100 mg, 2x/dia, durante 28 dias). Aquando da avaliação, 4 a 6 semanas após, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois antibióticos quer nas taxas de erradicação bacteriana (azitromicina - 79,3% *versus* doxíciclina - 76,7%,  $p=0,82$ ), quer nas taxas de cura clínica bacteriana (azitromicina - 68,3% *versus* doxíciclina - 69,8%,  $p=0,94$ ).<sup>38</sup>

Posteriormente, num estudo de Cai *et al*, que envolveu 221 participantes, a doxíciclina (100 mg, 2x/dia, durante 21 dias) foi comparada com uma fluoroquinolona, a prulifloxacin (600 mg, 1x/dia, durante 14 dias) em doentes com prostatite crónica pela *Chlamydia trachomatis*. A eficácia microbiológica, avaliada pela diminuição da imunoglobulina A, na mucosa, e da interleucina 8, no plasma seminal, foi superior nos casos tratados com prulifloxacin ( $p<0,001$ ). Na eficácia clínica, a doxíciclina teve resultados semelhantes aos da prulifloxacin (doxíciclina - 79,9% *versus* prulifloxacin - 82,5%,  $p=0,008$ ).<sup>39</sup>

Apesar destes resultados, a avaliação da atividade *in vitro* de alguns antibióticos contra a *Chlamydia trachomatis*, presente em culturas uretrais e prostáticas de homens com prostatite crónica, notou uma menor atividade da doxíciclina, quando comparada com quatro fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, lomefloxacina e pefloxacina) e com a azitromicina. De acordo com a explicação dada pelos autores, a prescrição clínica frequente de doxíciclina, ao longo dos anos, pode ter levado ao surgimento de resistências elevadas a este antibiótico em algumas regiões.<sup>40</sup>

Num estudo randomizado, já referido atrás, que comparou a azitromicina com a doxíciclina, obtiveram-se também bons resultados no tratamento da prostatite crónica causada pelo *Ureaplasma urealyticum*. Não houve diferenças



estatisticamente significativas entre os dois antibióticos nos resultados clínicos (azitromicina - 68,75% *versus* doxiciclina - 67,74%,  $p=1$ ) e nos resultados microbiológicos (azitromicina - 78,13% *versus* doxiciclina - 74,20%,  $p=0,77$ ).<sup>33</sup>

## Nitrofurantoína

Cai *et al* notaram atividade *in vitro* marcada da nitrofurantoína contra o *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* e *Moraxella morgani*.<sup>4</sup> Outro estudo mostrou que, tal como a fosfomicina, a nitrofurantoína apresenta grande atividade contra outros agentes etiológicos também comuns na prostatite crônica bacteriana (sensibilidade 95,2%).<sup>15</sup>

Assim, sendo uma molécula lipossolúvel e um ácido fraco, propriedades que, teoricamente, favorecem a difusão para o fluido prostático, a nitrofurantoína poderia ser uma opção terapêutica para a prostatite crônica bacteriana.<sup>20</sup> Contudo, num estudo realizado por Madsen *et al*, em 1968, não foram detetadas concentrações apreciáveis de nitrofurantoína no fluído prostático de humanos e cães sem patologia prostática, após a administração de doses terapêuticas, pelo que se concluiu que a nitrofurantoína provavelmente não terá efeitos terapêuticos benéfico na prostatite.<sup>41</sup>

Não foram, contudo, identificados estudos com uso de nitrofurantoína na prostatite crônica.

São necessários estudos adicionais sobre a penetração prostática da nitrofurantoína num contexto inflamatório, uma vez que as concentrações deste fármaco no tecido e fluído prostáticos infetados podem ser diferentes.

## CONCLUSÃO

---

Apesar da necessidade de novas alternativas orais às fluoroquinolonas para tratamento de prostatite crónica bacteriana resistente, os estudos realizados até ao momento, sobretudo os estudos comparativos randomizados, são escassos.

A bibliografia disponível aponta a fosfomicina como possível segunda linha nos doentes com infeção refratária. A amoxicilina-ácido clavulânico parece ser eficaz na prostatite, sendo imperiosa investigação adicional.

Os macrólidos e as tetraciclinas são as duas classes que possuem mais estudos comparativos randomizados. Grande parte da investigação está direcionada para os agentes atípicos intracelulares, onde já são os fármacos de primeira escolha. Os estudos com combinação macrólido-fluoroquinolona sugerem boa eficácia no tratamento da prostatite crónica bacteriana resistente por agentes etiológicos comuns.

## REFERÊNCIAS

---

1. Turner JA, Ciol MA, Von Korff M, Rothman I, Berger RE. Healthcare use and costs of primary and secondary care patients with prostatitis. *Urology*. 2004;63(6):1031-5.
2. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;31 Suppl 1:S85-90.
3. Krieger JN, Thumbikat P. Bacterial Prostatitis: Bacterial Virulence, Clinical Outcomes, and New Directions. *Microbiology spectrum*. 2016;4(1).
4. Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, et al. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*. 2011;49(3):448-54.
5. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections, 2015. European Association of Urology. Disponível em: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-v2.pdf> (acedido em julho de 2017).
6. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Bruyère F, Geerligns S.E, Wagenlehner B, et al. Guidelines on Urological Infections, 2017. European Association of Urology. Disponível em: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_2017\\_web.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_2017_web.pdf) (acedido em outubro de 2017).
7. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(8):Cd009071.
8. Stamatiou K, Pierris N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: A retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse. *Investigative and clinical urology*. 2017;58(4):271-80.
9. Bates D, Parkins M, Hellweg R, Gibson K, Bugar JM. Tigecycline Treatment of Urinary Tract Infection and Prostatitis: Case Report and Literature Review. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2012;65(3):209-15.
10. de La Blanchardiere A, Dargere S, Guerin F, Daurel C, Saint-Lorant G, Verdon R, et al. Non-carbapenem therapy of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Medecine et maladies infectieuses*. 2015;45(5):169-72.
11. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(1):43-50.

12. Perletti G, Skerk V, Magri V, Markotic A, Mazzoli S, Parnham MJ, et al. Macrolides for the treatment of chronic bacterial prostatitis: an effective application of their unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profile (Review). *Molecular medicine reports*. 2011;4(6):1035-44.
13. Wagenlehner FM, Pilatz A, Bschiepfer T, Diemer T, Linn T, Meinhardt A, et al. Bacterial prostatitis. *World journal of urology*. 2013;31(4):711-6.
14. Videcnik Zorman J, Maticic M, Jeverica S, Smrkolj T. Diagnosis and treatment of bacterial prostatitis. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2015;24(2):25-9.
15. Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto B, Almonte-Fernández H, Lara-Oya A, Navarro-Marí JM, Garrido-Frenich A, et al. Antibiotic activity and concentrations in clinical samples from patients with chronic bacterial prostatitis. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2017;41(10):631-8.
16. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(4):e101-5.
17. Los-Arcos I, Pigrau C, Rodriguez-Pardo D, Fernandez-Hidalgo N, Andreu A, Larrosa N, et al. Long-Term Fosfomycin-Tromethamine Oral Therapy for Difficult-To-Treat Chronic Bacterial Prostatitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;60(3):1854-8.
18. Grayson ML, Macesic N, Trevillyan J, Ellis AG, Zeglinski PT, Hewitt NH, et al. Fosfomycin for Treatment of Prostatitis: New Tricks for Old Dogs. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(7):1141-3.
19. Wagenlehner FM, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2011;38 Suppl:3-10.
20. Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy*. 2003;49(6):269-79.
21. Beytur A, Yakupogullari Y, Oguz F, Otlu B, Kaysadu H. Oral amoxicillin-clavulanic Acid treatment in urinary tract infections caused by extended-spectrum Beta-lactamase-producing organisms. *Jundishapur journal of microbiology*. 2015;8(1):e13792.
22. Foulds G, Madsen P, Cox C, Shepard R, Johnson R. Concentration of azithromycin in human prostatic tissue. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 1991;10(10):868-71.

23. Giannopoulos A, Koratzanis G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Panou C, Adamakis I, Giamarellou H. Pharmacokinetics of clarithromycin in the prostate: implications for the treatment of chronic abacterial prostatitis. *The Journal of urology*. 2001;165(1):97-9.
24. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Strapac Z, Markovinovic L, Kruzic V, et al. Azithromycin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2001;13(6):664-5.
25. Skerk V, Sternak SL, Roglic S, Skerk V, Lisic M. Diagnosis and treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2005;17(5):570-1.
26. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Banaszak A, Begovac J, Strugar J, et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *International journal of antimicrobial agents*. 2003;21(5):457-62.
27. Skerk V, Krhen I, Lisic M, Begovac J, Cajic V, Zekan S, et al. Azithromycin: 4.5- or 6.0-gram dose in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*--a randomized study. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2004;16(4):408-10.
28. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, Markovinovic L, Barsic B, Marekovic I, et al. Comparative analysis of azithromycin and clarithromycin efficacy and tolerability in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2002;14(4):384-9.
29. Magri V, Marras E, Skerk V, Markotic A, Restelli A, Garlaschi MC, et al. Eradication of *Chlamydia trachomatis* parallels symptom regression in chronic bacterial prostatitis patients treated with a fluoroquinolone-macrolide combination. *Andrologia*. 2010;42(6):366-75.
30. Jiang SH, Collignon PJ. Treatment of recurrent multiresistant *Escherichia coli* prostatitis with azithromycin. *The Medical journal of Australia*. 2011;194(4):208.
31. Magri V, Trinchieri A, Pozzi G, Restelli A, Garlaschi MC, Torresani E, et al. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;29(5):549-56.
32. Magri V, Montanari E, Skerk V, Markotic A, Marras E, Restelli A, et al. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction. *Asian journal of andrology*. 2011;13(6):819-27.
33. Skerk V, Marekovic I, Markovinovic L, Begovac J, Skerk V, Barsic N, et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and

tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. *Chemotherapy*. 2006;52(1):9-11.

34. Seo Y, Lee G. Antimicrobial Resistance Pattern in *Enterococcus faecalis* Strains Isolated From Expressed Prostatic Secretions of Patients With Chronic Bacterial Prostatitis. *Korean Journal of Urology*. 2013;54(7):477-81.

35. Cunha BA, Garabedian-Ruffalo SM. Tetracyclines in urology: current concepts. *Urology*. 1990;36(6):548-56.

36. Ristuccia AM, Cunha BA. Current concepts in antimicrobial therapy of prostatitis. *Urology*. 1982;20(3):338-45.

37. Cunha BA, Gran A, Raza M. Persistent extended-spectrum beta-lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomycin and doxycycline. *International journal of antimicrobial agents*. 2015;45(4):427-9.

38. Skerk V, Krhen I, Lisic M, Begovac J, Roglic S, Skerk V, et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*. *International journal of antimicrobial agents*. 2004;24(2):188-91.

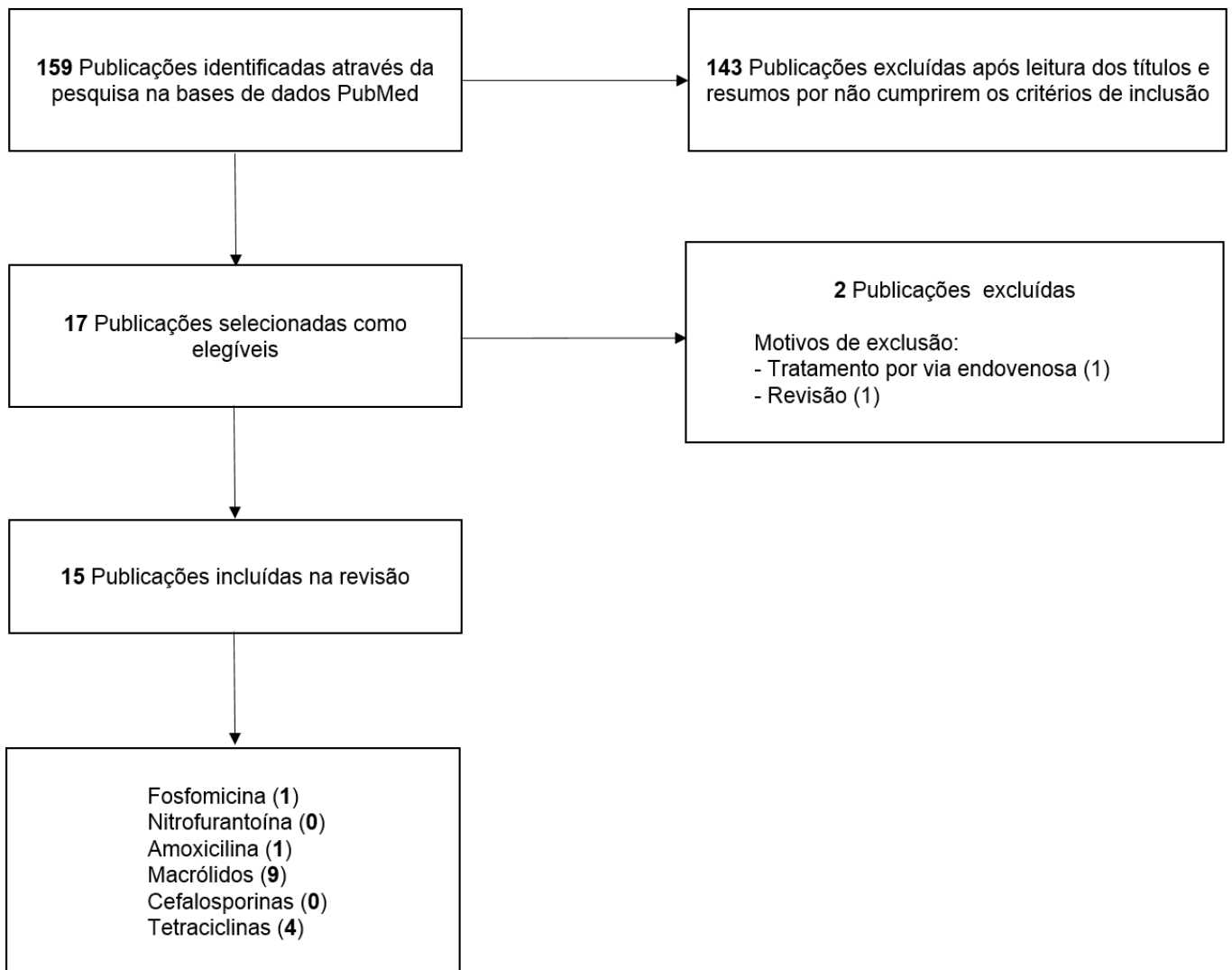
39. Cai T, Mazzoli S, Addonisio P, Boddi V, Geppetti P, Bartoletti R. Clinical and microbiological efficacy of prulifloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis due to *Chlamydia trachomatis* infection: results from a prospective, randomized and open-label study. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 2010;32(1):39-45.

40. Smelov V, Perekalina T, Gorelov A, Smelova N, Artemenko N, Norman L. In vitro activity of fluoroquinolones, azithromycin and doxycycline against *chlamydia trachomatis* cultured from men with chronic lower urinary tract symptoms. *European urology*. 2004;46(5):647-50.

41. Madsen PO, Wolf H, Barquin OP, Rhodes P. The nitrofurantoin concentration in prostatic fluid of humans and dogs. *The Journal of urology*. 1968;100(1):54-6.

## TABELAS E FIGURAS

**Figura 1:** Fluxograma de pesquisa e seleção de estudos.



**Tabela 1 :** Critérios de inclusão na revisão - questão do tipo PICO.

<b>POPULATION</b>	Homens diagnosticados com prostatite crônica bacteriana
<b>INTERVENTION</b>	Tratamento com antibiótico
<b>COMPARISON</b>	Tratamento com outro antibiótico (da mesma ou de diferente classe antibacteriana) / esquema antibacteriano
<b>OUTCOME</b>	Cura clínica e/ou erradicação bacteriana

**Tabela 2:** Resumo das principais características dos 15 estudos selecionados para a elaboração desta revisão sistemática.

Estudo (ano)	Tipo de estudo	População	Etiologia da PCB*	Intervenção	Comparação	Cura clínica	Erradicação bacteriana
Skerr <i>et al</i> (2004) <sup>27</sup>	Estudo comparativo randomizado prospectivo	89 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana)  <i>n</i> =46	Azitromicina (6,0 g, durante 4 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana)  <i>n</i> =43	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina 4,5 g – 32/46 doentes (69,57%)  <i>versus</i> Azitromicina 6,0 g - 31/43 doentes (72,09%)  <i>p</i> =0,97	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina 4,5 g – 37/46 doentes (80,43%)  <i>versus</i> Azitromicina 6,0 g - 35/43 doentes (81,40%)  <i>p</i> =1
Skerr <i>et al</i> (2002) <sup>28</sup>	Estudo comparativo randomizado prospectivo	91 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana)  <i>n</i> =46	Claritromicina (500 mg, 2x/dia, durante 15 dias)  <i>n</i> =45	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 32/46 doentes (69,57%)  <i>versus</i> Claritromicina – 32/45 doentes (71,11%)  <i>p</i> =0,946	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 37/46 doentes (80,43%)  <i>versus</i> Claritromicina – 36/45 doentes (80,00%)  <i>p</i> =0,83



Skerk <i>et al</i> (2003) <sup>26</sup>	Estudo comparativo randomizado prospectivo	89 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana)  <i>n</i> =45	Ciprofloxacina (500 mg, 2x/dia, durante 20 dias) <i>n</i> =44	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 31/45 doentes (68,9%) <i>versus</i> Ciprofloxacina – 15/44 doentes (34,1%)  <i>p</i> =0,0021	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 36/45 doentes (80%) <i>versus</i> Ciprofloxacina – 17/44 doentes (38,64%)  <i>p</i> =0,0002
Skerk <i>et al</i> (2004) <sup>38</sup>	Estudo comparativo randomizado prospectivo	125 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,0 g » 1000 mg, 1x/semana, durante 4 semanas)  <i>n</i> =82	Doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 28 dias)  <i>n</i> =43	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 56/82 doentes (68,30%) <i>versus</i> Doxiciclina - 30/43 doentes (69,80%)  <i>p</i> =0,94	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 65/82 doentes (79,30%) <i>versus</i> Doxiciclina - 33/43 doentes (76,70%)  <i>p</i> =0,82
Skerk <i>et al</i> (2001) <sup>24</sup>	Série de casos Prospectivo	46 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana)	-	Após 4 a 6 semanas: 30/46 doentes (65,21%)	Após 4 a 6 semanas: 40/46 doentes (86,99%)

Skerk <i>et al</i> (2005) <sup>25</sup>	Série de casos Prospetivo	30 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina (4,0 g » 1000 mg, 1x/semana, durante 4 semanas)	-	Após 4 a 6 semanas: 22/30 doentes (73,33%) <i>versus</i> Após 6 meses: 20/30 doentes (66,67%)	Após 4 a 6 semanas: 23/30 doentes (76,67%) <i>versus</i> Após 6 meses: 21/30 doentes (70,00%)
						<i>p</i> =0,6140	<i>p</i> =0,5414
Magri <i>et al</i> (2010) <sup>29</sup>	Série de casos Retrospectivo	18 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Levofloxacina (500 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 4 semanas	-	Após o final do tratamento: ↓ 53% <i>NIH-CPSI</i> †  <i>p</i> =0,0006	Após o final do tratamento: 17/18 doentes (94%)
Skerk <i>et al</i> (2006) <sup>33</sup>	Estudo comparativo randomizado prospetivo	63 doentes com PCB	<i>Ureaplasma urelyticum</i>	Azitromicina (4,5 g, durante 3 semanas » terapêutica <i>pulse-dosing</i> – 500 mg, 1x/dia, durante 3 dias consecutivos, em cada semana)  <i>n</i> =32	Doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 21 dias)  <i>n</i> =31	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 22/32 doentes (68,75%) <i>versus</i> Doxiciclina - 21/31 doentes (67,74%)  <i>p</i> =1	Após 4 a 6 semanas: Azitromicina – 25/32 doentes (78,13%) <i>versus</i> Doxiciclina - 23/31 doentes (74,20%)  <i>p</i> =0,77

Magri <i>et al</i> (2007) <sup>31</sup>	Série de casos Prospetivo	137 doentes com PCB	Diversos agentes etiológicos	Grupo 1 (inicial): Ciprofloxacina (500 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 6 semanas.  Grupo 2 (refratário) <i>n</i> =36 » repete ciclo	-	Grupo 1: Após o final do 1ºciclo: ↓ <i>NIH-CPSI</i> <i>p</i> <0,0001  Grupo 2: Após o final do 2ºciclo: ↓ <i>NIH-CPSI</i> <i>p</i> <0,0001	Grupo 1: Após final de 1ºciclo: 88/137 doentes (64,2%)  Grupo 2: Após final do 2ºciclo: 27/36 doentes (75%)
Magri <i>et al</i> (2011) <sup>32</sup>	Estudo coorte retrospectivo	267 doentes com PCB	Diversos agentes etiológicos	Ciprofloxacina (750 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 4 semanas.  <i>n</i> =97	Ciprofloxacina (500 mg, 1x/dia) + Azitromicina (500 mg, 1x/dia, 3 dias por semana) durante 6 semanas.  <i>n</i> =170	Após 1 mês: ↓ <i>NIH-CPSI</i> <i>p</i> <0,0001	Após 1 mês: Cipro 750 mg - 75/97 doentes (77,32%) <i>versus</i> Cipro 500 mg - 106/170 doentes (62,35%)  <i>p</i> =1
Jiang <i>et al</i> (2011) <sup>30</sup>	Case report	Doente com prostatite e bacteriemia resistentes a antibioterapia intravenosa	<i>Escherichia coli</i> multirresistente	Azitromicina (500 mg 1x/dia durante 3 semanas)	-	Assintomático PCR normal Sem recidivas	-

Cai <i>et al</i> (2010) <sup>39</sup>	Estudo comparativo randomizado prospectivo	211 doentes com PCB	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxiciclina (100 mg, 2x/dia, durante 21 dias)  <i>n</i> =102	Prulifloxacin (600 mg, 1x/dia, durante 14 dias)  <i>n</i> =109	Doxiciclina - 79,9% <i>versus</i> Prulifloxacin - 82,5%  <i>p</i> =0,08	Prulifloxacin teve ↓ IgA‡ mucosa e IL- 8§ superior  <i>p</i> < 0.001
Cunha <i>et al</i> (2015) <sup>37</sup>	Case report	-	<i>Escherichia coli</i> produtora de ESBL	Fosfomicina (3 g, de 72/72 horas) + Doxiciclina (100 mg, de 12/12 horas)	-	Resolução dos sintomas e da piúria	Uroculturas negativas ao fim de 2 semanas
Los-Arcos <i>et al</i> (2015) <sup>17</sup>	Série de casos Retrospectivo	15 doentes com PCB resistente	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	Fosfomicina (3 g a cada 48 a 72 h, durante 6 semanas)	-	Após seguimento mediano de 20 meses:  7/15 doentes (47%);	Após 6 meses: 8/15 doentes (53%)  4/5 doentes com isolados MDRE¶
Beytur <i>et al</i> (2015) <sup>21</sup>	Série de casos Retrospectivo	10 doentes com PCB (Subgrupo de 46 indivíduos com ITU**)	<i>Escherichia.coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> produtoras de ESBL	Amoxicilina-ácido clavulânico	-	8/10 doentes (80%)	8/10 doentes (80%)

\*PCB: prostatite crónica bacteriana. †NIH-CPSI: National Institutes of Health - Chronic Prostatitis Symptom Index. ‡IgA: Imunoglobulina A. §IL-8: Interleucina 8. ||ESBL: *Extended-spectrum beta-lactamases*. ¶ MDRE: *multidrugresistant Enterobacteriaceas*. \*\*ITU: Infecção do trato urinário.

## **ANEXOS**

---

## **Instruções aos Autores**

### **ACTA UROLÓGICA PORTUGUESA (AUP)**

#### **Idioma**

O título, resumo e palavras-chave, se aplicável, devem ser apresentados em inglês e português. Os manuscritos submetidos à Acta devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e / ou inglês de nível razoável. As submissões que não estão em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

#### **Copyright**

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a AUP rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'. É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações. Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um e-mail ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de Publishing Agreement ou um link para a versão online desse contrato.

#### **Auto-Arquivo**

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

#### **Taxa de Processamento do Artigo (APC)**

Não há taxa de processamento de artigo. (APC).

#### **Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais**

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial ([http:// www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki](http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki)), do ICMJE ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) e do Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos que permitam a identificação das pessoas em estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as guidelines definidas no “Guide for the care and use of laboratory animals” dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às guidelines ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei nº 113/2013 de 7/08/2013). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as guidelines acima referidas foram seguidas.

## **Privacidade e Consentimento Informado**

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado, o que deve ser documentado no artigo. Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, o parente mais próximo).

## **Permissões**

Todo material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

## **Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento**

Devem ser referidas todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores. Os

autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest), disponível em: <http://www.icmje.org/conflictsof-interest>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto

## **Resultados de ensaios clínicos**

A AUP apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a AUP exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista. O ICMJE adopta a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é "qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde". Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como "qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde" e resultados relacionados com a saúde como "qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes".

## **Registo de ensaios clínicos**

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na AUP, de acordo com as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes. Um ensaio clínico é definido como qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde. As intervenções relacionadas com a saúde incluem qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde (por exemplo, fármacos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos médicos, tratamentos comportamentais, intervenções nutricionais e alterações do processo de prestação de cuidados). Os resultados relacionados com a saúde incluem qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes, incluindo medidas farmacocinéticas e eventos adversos. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo. O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.



## **Registo de Revisões Sistemáticas**

AUP apoia o registo prospetivo de revisões sistemáticas e incentiva os autores a registar suas revisões sistemáticas em registo adequado (como o PROSPERO). Os autores que registaram sua revisão sistemática devem incluir o número de registo na última linha do resumo do manuscrito.

## **Disponibilização dos dados**

A AUP sugere fortemente que todos os conjuntos de dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf). A AUP exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores. Sugerem-se formulações para a referida declaração: "Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [/doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]" Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: "Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais." Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos. Pode ser solicitado aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

## **Submissão dos Trabalhos**

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente. Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus

potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria. Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade. As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

## **Submissão do Manuscrito**

Submeta o seu manuscrito em: <http://www.actaurologicaportuguesa.com>

## **Contact**

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte:

Rogéria Sinigali

T: + 351 21 324 35 90 - TM: + 351 91 416 15 81

apurologia @ mail.telepac.pt

## **Preparação do Manuscrito**

### **Uso de programa de processamento de texto**

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o layout do texto o mais simples possível. Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções "verificação ortográfica" e "verificação gramatical" do seu processador de texto.

### **Tipologia dos Artigos**

A AUP aceita a seguinte tipologia:

- a) Artigos originais reportando investigação clínica ou básica;
- b) Artigos de revisão (incluindo sistemáticas revisões e meta-análises);
- c) Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- d) Imagens em Urologia;
- e) Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- f) Cartas ao Editor, que consistem em pareceres concisos sobre artigos recentemente;
- g) Perspectivas
- h) Guidelines.

Os autores devem indicar na carta de apresentação qual o tipo de manuscrito que está a ser submetido para publicação.

## **Na primeira página/ página de título:**

### **I. Título**

Título em português e inglês, conciso e descritivo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

### **II. Autores e afiliações**

Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país).

### **III. Subsídio**

Todos os subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho.

### **IV. Autor Correspondente**

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Endereço postal e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

### **V. Resumo e Keywords**

Um resumo conciso e factual é requerido. Um resumo é frequentemente apresentado separadamente do artigo, por isso deve ser capaz de ficar sozinho. Resumo escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras. No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 Keywords em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>,

### **VI. Resumo Estruturado**

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas, deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Secções: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões.

## **VII. Considerações éticas**

Os autores também incluirão nesta página de título, sob a designação “Considerações éticas” a declaração de “Protecção de pessoas e animais”, Confidencialidade dos dados e consentimento informado e Conflitos de interesse.

## **Prémios e Apresentações prévias**

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito.

## **Texto**

## **Artigos Originais**

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras. Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

## **Article structure:**

### **Introduction**

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

### **Material and methods**

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

### **Results**

Results should be clear and concise.

## **Discussion**

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

## **Conclusions**

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion section.

## **Artigos de Revisão**

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias antigas e sugerem novas. Abrangem áreas amplas. Podem ser de ciência clínica, investigação ou básica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, ocasionalmente aceitamos artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância e novidade do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação. Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

## **Revisões Sistemáticas e Meta-Análises**

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos. As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos devem fornecer uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>). O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 10 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

## **Caso Clínico**

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Caso Clínico e Discussão. O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado, que não exceda 150 palavras. Deve ser seguida a normativa CARE ([http:// www.care-statement.org/](http://www.care-statement.org/)).

## **Editoriais**

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial ou solicitados por convite do Editor-Chefe e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou comentários sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, um máximo de 20 referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

## **Cartas ao Editor**

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10 referências e pode conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

## **Imagens em Urologia**

Esta secção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas relacionadas à urologia, andrologia, transplante renal, nefrologia e oncologia urológica. O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo.

## **Perspectiva**

Este é o tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial. Pode abranger uma ampla diversidade de temas centrados na urologia, andrologia, transplante renal, nefrologia e oncologia urológica e saúde: problemas actuais ou emergentes, políticas de gestão e saúde, história da medicina, problemas da sociedade e epidemiologia, entre outros. Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta seção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas ou 2 figuras. Não têm resumo.

## **Notas Técnicas**

Trabalho original relacionado com aspectos técnicos de tecnologia de ponta ou relata experiência clínica inicial ou de laboratório com uma forte ênfase na tecnologia ou engenharia.. Este tipo de

manuscrito não deve exceder 2000 palavras, até 15 referências, são permitidas quatro tabelas ou figuras. Resumo não estruturado até 150 palavras.

## Guidelines

Os guias de prática clínica não devem exceder 4 000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras.

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
<b>Original Article</b>	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion(s)) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
<b>Review Article</b>	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
<b>Systematic Review</b>	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
<b>Case Report</b>	Max. 150 words;	Up to 6 Portuguese	Introduction; Case report; Discussion;	2000	Total up to 4	Up to 25

	unstructured Portuguese and English	and English	Conclusion(s) (optional); References; and figure legends, if any			
<b>Images in Urology</b>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
<b>Editorial</b>	None	None	Unstructured	1200	Total up to 3	Up to 15
<b>Letter to the Editor</b>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
<b>Current Perspectives</b>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 4	Up to 10
<b>Technical Notes</b>	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	2000	Total up to 4	Up to 15
<b>Guidelines</b>	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100

## Referências

### I. Citação no texto



Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto. As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. Citação de uma referência como "in press" implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline. As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores, o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas. Certifique-se de que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros. A lista de referências deve ser adicionada como parte do texto, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

## **II. Formato**

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada n "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Liste todos os autores se houver seis ou menos. Et al deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

## **III. Estilo de referência**

Texto: Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado. Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

### **Exemplos:**

#### **Referência de artigo:**

Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines Regarding Adjuvant Therapy for Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017;71:719-22.

#### **Referência de livro:**

2.Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey (standard & acute forms. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2000.

#### **Referência de capítulo de livro:**

3. Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company;1998.p. 89-128.

### **Referências Web:**

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given.

Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (see also [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

### **Notas de Rodapé**

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer ao pé da página apropriada.

### **Agradecimentos (facultativo)**

Devem vir após o texto, e antes das referências, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais.

### **Abreviaturas**

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parenteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

### **Unidades de Medida**

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg) ou a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

## Nomes de Medicamentos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pelo nome genérico. Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®).

## Tabelas e Figuras

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, Figura/Tabela. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2). Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1). Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso. Cada Tabela e Figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto). Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n). As fotografias deverão incluir identificadores (setas e asteriscos). Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais. Cada Tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico. Para as notas explicativas nas Tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e sequência: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡. Se fotografias de doentes forem usadas, estes não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las. As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

### Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de copyright (autor ou editor). A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma. Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800dpi mínimo para gráficos e 300dpi mínimo para fotografias. A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

**Formatos:**

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (. Jpg)

Portable Document Format (. Pdf)

PowerPoint (.ppt)

TIFF (. Tif)

Excel

**Permissão para publicação**

No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

**Ficheiros Multimedia**

Os ficheiros multimedia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimedia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

**Anexos/ Apêndices**

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados depois da lista de referências, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas online; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado. Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc .; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

**Estilo**

Acta Urológica Portuguesa segue AMA Manual Style (10ª edição).

Última revisão Junho 2017